

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 155

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Danièle ECK

née le 23 juin 1941 à Neuilly (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES TUMEURS MELANIQUES DU FOIE

Remarques d'ordre clinique et évolutif à propos
d'une observation

Président : M. DEPARIS, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Danièle ECK

née le 23 juin 1941 à Neuilly (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES TUMEURS MELANIQUES DU FOIE

Remarques d'ordre clinique et évolutif à propos
d'une observation

Président : M. DEPARIS, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	MERGER (R.)
Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHEL (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ceux qui me sont le plus chers et à
tous les médecins de ma famille.

A ma Mère

A mon Père

le docteur Marcel ECK

A ma Soeur

le docteur Marie Claude NOVIKOFF

A mon Beau-Frère

le docteur Nicolas NOVIKOFF

A la mémoire de

mon arrière arrière Grand-père

le docteur Pierre Paul RETALI

mon Grand-père

le docteur Paul ECK

mon Grand-père

le docteur Edmond FIQUET

En témoignage de mon affection et pour toute
l'aide et l'exemple qu'ils m'ont donnés.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0027

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale de la Faculté de Médecine
de Paris.

Chef de service de l'Hôpital Bicêtre.

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

qu'il trouve ici l'expression de toute
notre reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur P. L. CHIGOT

Monsieur le Docteur P. GRENET

Monsieur le Professeur F. LHERMITTE

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Monsieur le Professeur agrégé A. BUGE

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Monsieur le Docteur Cl. LAUNAY

Monsieur le Professeur agrégé S. THIEFFRY

qu'ils veuillent bien accepter le témoignage
de notre respectueuse gratitude pour leur
enseignement.

A Monsieur le Professeur agrégé G. MANIGAND

Médecin des Hôpitaux de Paris

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse
et en a favorisé la réalisation,

qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse et profonde reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION : Définition des tumeurs mélaniques du foie.
Annonce du plan.

I - HISTORIQUE

- 1 - des tumeurs de la choroïde
- 2 - de leur métastase hépatique.

II - RESUME DE L'OBSERVATION

A - Histoire de la maladie

- B - Son évolution
- 1 - clinique
 - 2 - biologique
 - 3 - anatomo pathologique

III - ETUDE GENERALE DES TUMEURS MELANIQUES

A - Clinique = la Triade de Villaret

B - Biologique = physiopathologie de la Melanine

- 1 - formation et transport
- 2 - régulation
- 3 - mise en évidence.

C - Anatomopathologie

1 - les divers aspects réalisés

2 - les voies de propagation.

IV - ETUDE DES DIVERS LAPS DE TEMPS SEPARANT L'AFFECTION
PRIMITIVE ET L'AFFECTION SECCNDAIRE :

A - Quelques statistiques

B - Rapport de quatre cas particulièrement frappants

V - ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INTERVENIR SUR LE
MODE EVOLUTIF DES MELANOCANCERS

A - Influence de la race, du sexe, de l'âge, du terrain.

B - Rôle de la nature histologique de la tumeur primitive

C - Localisation de la tumeur primitive.

D - Temps écoulé entre les premières manifestations cliniques
et l'intervention oculaire.

CONCLUSION.

TUMEURS MELANIQUES SECONDAIRES DU FOIE

DEFINITION

On désigne sous le terme de tumeurs mélaniques secondaires du foie des tumeurs rares représentant la métastase d'un mélanome malin. Le plus souvent ces tumeurs sont secondaires à une affection de la choroïde, plus rarement de l'iris ou des procès ciliaires. Mais la tumeur primitive peut également être constituée par un naevo carcinome, dégénérescence d'un banal naevus pigmentaire cutané (de la tête, du tronc ou des pieds), parfois même, et ceci est plus rare encore, d'un naevo carcinome de la muqueuse digestive en particulier rectale.

Nous envisagerons ici essentiellement l'étude des tumeurs mélaniques à point de départ oculaire, et plus particulièrement choroïdien, en nous basant sur l'importance et la fréquence des métastases hépatiques, dans l'évolution d'un cancer primitif de la choroïde, témoin de la généralisation du processus néoplasique .

Après un bref rappel historique, nous rapporterons l'observation clinique d'une tumeur mélanique secondaire du foie, confirmée par biopsie, apparue tardivement après énucléation, et ayant entraîné la mort 17 ans après l'accident oculaire révélateur.

Nous essaierons de dégager à ce propos les grands caractères cliniques, biologiques et histologiques de ces tumeurs. Nous insisterons plus particulièrement sur l'étude de l'intervalle séparant les manifestations primitives des manifestations secondaires, intervalle dont la grande variabilité pose de nombreux problèmes d'ordre clinique et pathogénique. Nous terminerons par un rappel des données actuelles sur les circonstances étiologiques et les données histologiques des mélanocancers.

I - HISTORIQUE

L'existence des tumeurs mélaniques avait été découverte dès le début du XIXe siècle par LAENNEC. On parle en effet à cette époque "d'une sorte d'imprégnation des tissus sains ou morbides par une matière colorante de provenance très contestée", mais leur structure anatomique restait inconnue.

1 - Les tumeurs de la choroïde. Elles, sont connues depuis plus de 100 ans :

- En 1824, MACKENSIE avec WARDROP est l'un des premiers à publier des cas de "sarcomes mélaniques" de la choroïde.

- Dans le traité de DESMARRES en 1858, on les décrit par "la présence de tumeurs de diverse nature prenant leur point de départ soit dans la choroïde, soit dans la rétine et pouvant être facilement constatées à l'ophtalmoscope par les changements de forme qu'elles impriment au champ éclairé".

- Puis les études se multiplient. En 1868 apparaissent les travaux de GRAAFE, DOR et KNOPP, et à partir du moment où l'on commence à étudier la structure de ces tumeurs mélaniques, on essaie parallèlement d'en établir une classification. Classifications d'autant plus difficiles qu'elles revêtent de multiples aspects.

- BRIERE dans sa thèse de 1873 est le premier à distinguer les tumeurs pigmentées ou "mélanosarcomes", des tumeurs non pigmentées ou "leucosarcomes".

- Rapidement l'on démontre que la pigmentation n'est qu'un caractère secondaire et que seule la structure histologique reste capitale : GRAEFE et VIRCHOW démontrent que toutes les cellules sont de la même souche qu'elles prennent des aspects épithéliomateux ou sarcomateux, que les éléments cellulaires soient ronds, fusiformes, pigmentés ou non. Tous ces différents aspects sont liés à divers stades du développement de la tumeur et non à différentes origines.

- Après 1900 les études se poursuivent en s'accroissant encore. MASSON vers 1920 étudie le problème de l'origine du pigment et démontre que le mélanoblaste est en réalité une cellule de SCHWANN modifiée par adaptation de sa morphologie à sa fonction : à l'époque embryonnaire elle a émigré dans l'épiderme, son origine est donc nerveuse. Les cellules naeviquesse réunissent en formant des tumeurs : tumeurs pigmentées de la peau ou naevi, mais également tumeurs pigmentées de l'oeil. Les cellules naeviques retrouvées dans les mélanomes de l'uvée sont les mêmes que celles des tumeurs pigmentées de la peau. Au total il affirme que la cellule naevique est une cellule de SCHWANN modifiée encore appelée mélanoblaste c'est-à-dire capable d'élaborer du pigment.

- Par la suite, bien que cette origine nerveuse des cellules pigmentées ait sonné lieu à de nombreuses controverses, elle est finalement admise; et MAWAS et REDSLOB considérant la choroïde comme la méninge de l'oeil, déclarent les tumeurs mélaniques de la membrane vasculaire de l'oeil être des méningoblastomes et non pas des sarcomes. En 1955, dans un ouvrage sur l'étude des tumeurs de la choroïde, REDSLOB établit le fait avec clarté et certitude : "Le mélanocancer de la choroïde n'est pas un sarcome mais une tumeur nerveuse. Ne parlons plus de sarcome de la choroïde mais de mélanocancer de cette membrane".

2 - Si les mélanocancers de la choroïde sont connus depuis plus de 100 ans, l'existence de métastases mélaniques elle aussi remonte à plusieurs dizaines d'années :

- En 1888, HANOT et GILBERT parlent de tumeurs mélaniques du foie les considérant dès cette date comme ne pouvant être que des tumeurs secondaires et non primitives.

- Et surtout en 1939, dans sa thèse, Madame KRYCZEWKA-MENDEL-BAUM présente un cas recueilli dans le service du Professeur VILLARET à Broussais : il s'agit d'une femme de 55 ans énuclée six ans auparavant et souffrant alors d'un gros foie. Ses urines foncent à l'air dès leur émission. Pour la première fois, à l'occasion de cette tumeur mélanique du foie à point de départ oculaire, était décrite la célèbre triade de VILLARET: oeil de verre; gros foie, mélanurie.

Après ce rappel historique des tumeurs de la choroïde et de leurs métastases (hépatiques essentiellement) secondaires à l'envahissement de la voie sanguine, nous allons rapporté le cas d'un malade opéré d'une tumeur de la choroïde et qui meurt d'un mélanome du foie, fait remarquable, 17 ans plus tard.

II - OBSERVATION

Monsieur T... Amar, nord-africain âgé de 46 ans, entre dans le service le 28 avril 1966, adressé par son médecin pour une hépatomégalie isolée.

A - Histoire de la maladie.

Le début des troubles remonte à un mois caractérisé par un syndrome qualifié alors de grippal : fièvre à 38°5 persistante, asthénie et dyspnée d'effort, douleurs diffuses dans les membres.

Rapidement s'y surajoute un syndrome digestif : anorexie globale avec un dégoût tout particulièrement marqué pour les viandes et les graisses, entraînant un amaigrissement important de 6 à 7 kgs en un mois, et accompagné :

1 - de vomissements biliaires puis alimentaires survenant vite après les repas, jamais striés de sang.

2 - d'un état diarrhéique net surtout les derniers jours où le malade a jusqu'à 15 à 20 selles par nuit : selles jamais sanglantes mais accompagnées de tenesmes épreintes coliques douloureuses diffuses à tout le cadre colique survenant en fin de période de tension abdominale et soulageant le malade témoignant alors d'une tendance subocclusive nette.

Enfin en dernier lieu, une atteinte hépatique marquée par le subictère touchant d'abord les conjonctives puis généralisée à la peau avec urines foncées renfermant sels et pigments biliaires et selles décolorées.

Dans les antécédents du malade on ne retrouve sur le plan hépatique aucune atteinte préalable du foie, aucun traitement à visée hépatique antérieure, aucune consommation exagérée d'alcool, aucun antécédent de dysenterie ni de traitement par l'émétine, pas de contact avec des chiens, pas de séjour récent ou ancien dans des pays lointains.

Un seul fait notable : il y a 5-6 mois, une crise diarrhéique sans aucun autre trouble du transit, ayant duré quelques jours et ayant cédé spontanément, et avec, à partir de cette date, l'existence d'un dégoût plus marqué encore pour les viandes, les graisses et surtout la fumée dont la simple odeur devient insupportable.

Par ailleurs on ne retrouve aucun antécédent neurologique. Le malade n'absorbe pas de médicaments de façon poursuivie. Aucun antécédent cardiovasculaire, aucun antécédent pulmonaire, en particulier tuberculeux, aucun antécédent rénal ni rhumatologique.

Par contre, fait capital, il raconte avoir été opéré à l'âge de 26 ans de l'oeil gauche, à la suite d'un syndrome douloureux, à début brutal et ayant abouti à une hémorragie rétinienne conduisant à l'énucléation de cet oeil en 1949.

Nous sommes donc en présence d'un malade ayant eu il y a 17 ans une énucléation de l'oeil gauche et qui, il y a un mois, au décours d'un syndrome grippal, a eu des troubles digestifs, d'abord à type de sténose gastrique ayant fait pratiquer le 31 mars une radiographie de l'estomac (qui ne montre alors qu'un étirement global de l'image gastrique), puis complétés par des troubles du transit s'accroissant progressivement dans le temps, avec altération marquée de l'état général et apparition plus tardive d'une note subictérique avec douleur de l'hypochondre droit qui amène alors le malade à consulter. La découverte d'une hépatomégalie entraîne l'hospitalisation.

Une hépatomégalie qui semble donc isolée. Le seul fait à retenir étant l'intervention oculaire 17 ans plus tôt, se posait alors, le problème de l'origine primitive ou secondaire de cette tumeur.

B - Evolution

1 - Etude clinique

A son entrée dans le service, Monsieur T... est légèrement fébrile, subictérique, asthénisé, ne se plaignant d'aucun prurit. Il existe une hépatomégalie manifeste, très dure, mesurant 25 cm sur la ligne mamelonnaire, fixée aux plans profonds, sans caractère nodulaire, le foie est visible sous la paroi lors des mouvements respiratoires un peu amples, déforme l'abdomen, atteint la crête iliaque. On retrouve également dans l'hypocondre gauche une masse difficile à déterminer, trop profonde pour être une rate, et ne donnant pas de contact lombaire. La circulation collatérale est à la fois abdominale et thoracique. Il n'y a pas d'ascite, les fosses lombaires sont libres, le reste de l'examen est normal : pas d'adénopathie, en particulier inguinale, testicules et épididymes ne présentent aucune anomalie.

L'examen cardio vasculaire est normal, le coeur régulier, les bruits bien frappés, le pouls à 80, la tension artérielle à 14 - 7, les vaisseaux périphériques tous perçus, symétriques.

L'auscultation pulmonaire ne décèle aucun signe en foyer, il existe uniquement une submatité des deux bases, surtout nette à droite.

L'examen neurologique se révèle négatif.

Ainsi, l'examen clinique révélait une hépatomégalie isolée, mais dont le volume même, les caractères de dureté et de fixité orientaient immédiatement vers une affection maligne.

Avant l'admission à l'hôpital, une numération formule sanguine montrait l'absence d'éosinophilie permettant à priori d'éliminer une étiologie parasitaire (amibiase ou kyste hydatique).

La rapidité d'évolution plaidait davantage en faveur d'un cancer primitif du foie, mais un fait nouveau orienta rapidement vers une affection secondaire : le noircissement des urines du bocal, et la découverte de cette mélanurie entraîna à réétudier l'accident oculaire d'il y a 17 ans.

Il n'existe aucun document précis relatant les circonstances et l'étude histologique de cet accident oculaire. Mais, en reprenant l'interrogatoire, on note l'existence de céphalées violentes survenant très brutalement, évoquant une grande poussée hypertensive de l'oeil gauche, traduisant l'aspect d'un glaucome aigu, et suivi 48 heures plus tard de l'énucléation de l'oeil, tous signes plaidant en faveur d'un mélanome choroidien.

2 - Etude biologique

Dès lors le caractère métastatique de ce gros foie était hautement suspect. Les examens complémentaires allaient le confirmer.

a - A la radio de l'abdomen sans préparation : une énorme hépatomégalie aucune calcification intra parenchymateuse visible.

b - Les tests biologiques de fonctionnement hépatique pratiqués le 25 avril donnent les résultats suivants :

- aux épreuves de floculation :

Mac Lagan	16 unités
Gros	1,10 unités
Hanger	0
Kunkel	45 unités
Kunkel phénol	65 unités
- Protides totaux	67 gr. par litre
Albumine à	30 gr. par litre
Globuline à	32 gr. par litre
Rapport Albumine sur Globuline à	0,81
- Cholestérol total à	4 gr. par litre
cholestérol estérifié à	1 gr. 30 par litre
Rapport E/T/ à	0,32 gr. par litre
- Lipides totaux à	16 gr., 25 par litre
- Bilirubine totale à	5 mg. par litre
- Bilirubine indirecte à	5 mg. par litre
- Bilirubine directe à	0 mg. par litre.

- Transaminase T.G.P. à 36 unités Frankel
- Le test d'Owren est à 62 %
- Le taux de Prothrombine à 100 %
- Les phosphatases acides et alcalines sont toutes deux élevées respectivement à 8,80 unités Plumel et à 40 unités Bodanski.
- on retrouve en grande quantité des sels et pigments biliaires dans les urines.

Soit au total, les tests de **MAC LAGAN**, kunkel-zinc, kunkel phénol perturbés, un rapport albumine sur globuline inversé, un cholestérol et des lipides élevés, des phosphatases globalement augmentées.

c - La numération formule sanguine montre une légère leucocytose sans anémie ni eosinophilie :

globules rouges à 4.220.000 par mm³

hémoglobine à 11 g.47

valeur globulaire à 0,87

globules blancs à 14.500 par mm³

polynucléaires neutrophiles à 84 %

lymphocytes à 14 %

monocytes à 2 %

d - A l'électrophorèse il existe une augmentation des globulines sériques avec nette élévation des α_2 , β et γ globulines.

Le 3 mai une recherche de mélanine dans les urines est demandée. Elle revient positive. Le dosage est rendu superflu étant donné l'abondance de la mélanurie.

Très vite le malade s'enfonce dans un état cachéctique alarmant malgré l'antibiothérapie, la corticothérapie et les diurétiques. L'urée sanguine d'abord à 0 gr.55 par litre monte à plus d'1 gr. par litre le 31 mai et c'est dans un tableau de cachéxie progressive où les oedèmes des membres inférieurs par compression cave et une dyspnée progressive étaient devenus les éléments prédominants qu'il décède le 1^{er} juin 1966.

3 - Anatomo pathologie

Toute étude anatomique s'avérant impossible, seule est faite une ponction biopsie du foie réalisée à l'aiguille et montrant l'existence d'une ascite importante avec liquide noirâtre.

Les fragments prélevés par biopsie sont étudiés au microscope. Ils sont le siège d'une prolifération tumorale maligne métastatique. Les structures cellulaires ont été très altérées au moment du prélèvement.

Elles se disposent en lobules de cellules vaguement polygonales ou fusiformes comportant des irrégularités nucléaires, des mitoses et par place une surcharge pigmentaire. Des colorations spéciales (Fontana - fuschine - paralaldéhyde après oxydation forte) montrent que le pigment est de la mélanine. Quelques remaniements nécrobiotiques sont également observés"

(Professeur agrégé Christian SORS)

Au total il s'agissait bien d'une métastase hépatique d'un mélanome malin.

III - ETUDE GENERALE DES TUMEURS MELANIQUES.

L'étude clinique, biologique et anatomopathologique de ce malade nous montre donc la possibilité d'une métastase hépatique 17 ans après la première manifestation clinique d'un mélanome oculaire.

Nous allons rappeler d'un point de vue très général les grands caractères des tumeurs mélaniques secondaires du foie.

A - Etude clinique : la triade de VILLARET

Souvent il s'agit d'un tableau typique d'un foie néoplasique avec douleur à l'épaule droite, troubles digestifs, atteinte de l'état général, et le foie progressivement, et ceci plus ou moins rapidement, devient énorme, de dureté pierreuse, bosselé.

Parfois se trouve réalisé un tableau impressionnant : on est en présence d'un malade d'une pâleur extrême, très amaigri, très asthénisé. A l'examen un foie volumineux atteignant la fosse iliaque droite, très dur, immobile, lisse, régulier le plus souvent, sans ascite, sans splénomégalie, sans circulation collatérale. Au total une hépatomégalie isolée constatée chez un sujet ayant une profonde atteinte de l'état général. Le diagnostic sera le plus souvent évident : le malade il y a quelques temps s'est plaint de troubles visuels, puis de douleurs rétro-orbitaires violentes, avec baisse progressive de l'acuité visuelle, et a été opéré d'une tumeur de la choroïde. Il porte aujourd'hui un oeil de verre. Les urines d'abord claires à l'émission deviennent vite noires par oxydation. Ainsi rapidement se trouve réalisée la triade de VILLARET :

- . gros foie dur
- . oeil de verre
- . urines noires

triade caractéristique du mélanocancer du foie.

Le diagnostic par contre est beaucoup plus difficile quand la tumeur primitive siège sur les téguments. Souvent le malade a perdu le souvenir de cette intervention jugée banale et qui pourtant aura favorisé l'éclosion de la métastase hépatique.

C'est là que prennent tout leur intérêt :

1 - l'inspection minutieuse des téguments.

2 - la ponction biopsie du foie révélant un très grand nombre de cellules chargées de pigment.

Pour HANOT et GILBERT de toute façon, les tumeurs mélaniques primitives du foie n'existent pas, elles sont toujours secondaires, soit à une tumeur mélanique de la peau, soit le plus souvent à un néoplasme de la choroïde.

L'évolution clinique est vite fatale, de quelques jours à quelques mois, c'est la mort dans un tableau de cachexie plus ou moins intense.

B - Rappel biologique

De nombreux problèmes se posent lors de l'étude biologique de ces tumeurs. Quelle est l'origine de la mélanine ? Où et comment se forme-t-elle ? Comment est-elle transportée dans les tissus ? Nous allons tenter de résumer brièvement les données actuelles permettant de répondre dans une certaine mesure à ces questions en faisant appel aux travaux modernes et en particulier aux travaux de REDSLOB; BRINI, BLOCH, et KRYCZENSKA.

1 - Formation et transport de la mélanine

- Formation de la mélanine : les mélanines sont des pigments à poids moléculaires élevés provenant de l'oxydation de substrats incolores :

les chromogènes sous l'action d'enzymes variés. Les substrats sont des corps cycliques mono ou polyphénoliques dont la tyrosine, acide aminé, est le seul représentant naturel chez l'homme.

Les étapes de la mélanogénèse sont d'abord enzymatique puis non enzymatiques. Nous pouvons les résumer ainsi :

- étapes enzymatiques : oxydation successive de la tyrosine en DOPA (dihydroxyphényl alanine), de la DOPA en quinone sous l'action catalysante de la tyrosinase et de son coenzyme le cuivre en présence d'Oxygène.
- étapes non enzymatiques : cyclisation totale de la DOPA-quinone en un leuco composé puis en DOPA-chrome possédant un noyau indol se transformant ensuite en promélanine (5 - 6 dihydroxyindol), polymorisation des moles de dihydroxyindol aboutissant à la formation de mélanine qui se fixe très vite à une protéine.

La mélanine n'est pas nécessairement un pigment noir. L'oxydation de la Tyrosine peut donner un pigment rouge qui se décolore spontanément et se réoxyde en prenant une teinte noire. Les pigments bruns également peuvent dériver de la mélanine noire par des phénomènes réducteurs mal connus.

- Le pigment est fabriqué par les mélanoblastes et transporté par les mélanophores. Le mélanoblaste ou mélanocyte est une cellule glandulaire : il fabrique le pigment. Ou bien il retient la mélanine dans son cytoplasme dans le cas des cellules rétiniennes, ou bien il l'élimine en cas de mélanoblastes épidermiques : on en distingue deux types.

- les mélanoblastes fixes, c'est-à-dire persistant dans leur forme toute la vie. La présence de mélanine serait due à un manque d'excrétion de ce pigment, on les divise en mélanocytes iriens, chorofdiens, et rétiniens de l'oeil, et en mélanocytes méningés.

- les mélanoblastes variables : ce sont les mélanocytes épidermiques doués de propriétés excrétrices.

- Le transport du pigment mélanique est assuré par les mélanophores. Ils donnent aux tissus qui les contiennent une teinte grise ou noire diffuse : c'est la mélanose.

Il conviendra donc, dans toute pigmentation tumorale de distinguer ce qui revient au mélanoblastome, lésion primaire, et ce qui revient à la mélanose - mélanocarcinome, lésion secondaire.

Parfois un mélanocancer est associé à une mélanose généralisée. Le problème est de savoir s'il s'agit de pigment phagocyte et ainsi dispersé, ou si les cellules deviennent de véritables mélanoblastes (solution pour laquelle REESE opérerait dans certains cas).

2 - Régulation

La mélanogénèse est sous contrôle hormonal : c'est la M.S.H. dans ses formes α et β (l' α étant trois fois plus active) secrétée par l'hypophyse antérieure qui en a le contrôle. Mais, la régulation de la mélanogénèse dépend également de divers autres facteurs : facteur physico-chimique essentiellement. La température y intervient dans une certaine part. Quant au potentiel d'oxydo-réduction du milieu, il semble jouer de nos jours un rôle de plus en plus important, et qui serait dominé par celui de l'acide ascorbique (celui du soufre et du cuivre ne serait que très secondaire).

A côté du métabolisme de la mélanine, il nous faut alors signaler dans cette étude biologique, le rôle fondamental que joue l'acide ascorbique dans une tumeur mélanique du foie : il existe en effet, au cours d'un mélanocancer du foie, une destruction massive de l'acide ascorbique démontrée par l'absence complète de l'ascorbicurie qui persiste même après l'injection de doses très élevées d'acide ascorbique. Ce fait paraît donc bien démontrer l'importance de ce facteur dans des oxydo-réductions intenses dont la mélanurie en est le dernier terme. Et ceci d'autant plus que la vitamine C, non seulement jouerait un rôle dans le processus pathologique de pigmentation, mais semblerait aussi avoir une influence directe sur le mode évolutif des tumeurs cancéreuses.

3 - Mise en évidence de la mélanine

Ayant vu l'origine de la mélanine, son lieu de formation, ses moyens de transport dans l'organisme, voyons à présent ce que signifie la mélanurie, maître symptôme de ces tumeurs secondaires du foie : les urines mélaniques en contact avec de l'acide nitrique donnent un précipité noir traduisant l'élimination urinaire du pigment mélanique et cette mélanurie est due, non à l'élimination du pigment en nature, mais à des substances modifiées mélanogènes. Ces substances dérivent du pigment mélanique dont elles ont toutes les propriétés chimiques. Elles subissent dans l'économie une réduction qui les rend incolores. Éliminées de la mélanine. La mélanurie survenant quelque temps après un mélanome cutané ou oculaire indique la généralisation et nous fixe sur l'origine primitive de la tumeur.

Il existe divers moyen pour la mettre en évidence :

- soit des réactions d'oxydation
- soit des réactions de réduction
- soit des réactions de diazotation

- Réaction d'oxydation : au perchlorure de fer, prenons 5 cm³ d'urine plus quelques gouttes de perchlorure de fer à 10 % on obtient un précipité de phosphate de fer plus ou moins noir suivant l'intensité de la mélanurie. ..

à l'acide nitrique, comme nous l'avons déjà vu plus haut, prenons 5 cm³ additionnés de quelques gouttes d'acide nitrique concentré, on obtient un précipité brun. Cette réaction est moins sensible que la précédente.

Citons encore celle à l'eau de brome.

- Réaction de réduction : nous ne ferons que rappeler celle du nitrate d'argent à froid et celle du nitro prussiate de sodium encore appelée réaction de Thormahler.

- Diazoréaction enfin, basée sur les propriétés du noyau indol contenu dans la mélanine. C'est la réaction d'EHRlich.

- Il existe encore de nombreuses variétés. Signalons pour conclure, l'étude de la mélanine par chromatographie.

C - Etude anatomo pathologique

1 - Les divers aspects réalisés :

Le foie pèse normalement 1,500 gr. Il peut ici atteindre jusqu'à cinq kilos. Sa hauteur sur la ligne mamelonnaire initialement de 10 cm, peut doubler voire même davantage.

Macroscopiquement, l'on distingue deux grandes formes : la forme infiltrée et la forme glandulaire. Nous allons les étudier successivement.

- La forme infiltrée : l'infiltration est partielle ou totale, uniforme ou inégale. Lorsqu'elle est uniforme, le foie prend une teinte sombre rappelant celle que l'on observe dans certains cas d'injections paludéennes. Lorsqu'elle est inégale elle donne au foie une apparence granitée due à l'alternance d'amas pigmentaires, d'ilôts néoplasiques et de débris parenchymateux. Dans les mélanomes infiltrés, le foie est volumineux, augmenté de poids, ferme. Sa forme et l'état lisse de la surface sont conservés.

- Dans les mélanomes nodulaires, les nodosités distribuées dans les diverses parties du foie soulèvent par place la capsule fibreuse et la surface du foie apparaît mamelonnée. Les nodosités ont à la coupe une coloration foncée allant du gris au noir d'où l'aspect du foie truffé, parfois elles restent incolores, habituellement arrondies, elles sont bien arrêtées dans leurs contours et assez souvent délimitées par des capsules fibreuses blanchâtres dont elles peuvent être énucléées. De dimension variable d'un pois à celle d'un poing. De consistance ferme lorsqu'elles sont anciennes, elles se ramollissent, se creusent de cavités remplies d'une véritable bouillie et parfois s'infiltrant de sang.

- En général, le foie est en voie de dégénérescence graisseuse. Les voies biliaires saines le plus souvent sont quelquefois vides et rétractées. Les gros vaisseaux sanguins qui abordent le foie ou qui en partent peuvent être le siège d'une thrombose néoplasique ou d'une métastase sanguine. Les ganglions du hile du foie sont hypertrophiés et infiltrés de pigment mélanique.

Histologiquement, on en distingue trois catégories :

- les mélanomes simples reproduisant histologiquement la nature primitive du cancer.
- les mélano sarcomes développés aux dépens du tissu conjonctif avec prolifération cellulaire et envahissement mélanique et pouvant prendre deux aspects suivant le type prédominant des cellules qu'on y rencontre : forme globulaire ou forme fusiforme cellulaire.
- les mélano épithéliomes enfin pouvant réaliser des aspects très variables par prolifération épithéliale.

2 - Les voies de propagation

Les cellules néoplasiques d'origine choroïdienne peuvent emprunter deux voies :

- soit la voie lymphatique, par embolies cancéreuses détachées de la tumeur initiale, elles envahissent les vaisseaux lymphatiques et atteignent ainsi les ganglions.
- soit par voie sanguine à l'origine de la métastase hépatique : divers vaisseaux peuvent être empruntés, par l'artère hépatique elles vont gagner le foie puis les poumons. Par la veine porte, le foie et l'abdomen. Pour HANOT et GILBERT, elles gagneraient le foie seul : les cellules traversent les capillaires pulmonaires, sans s'y arrêter allant directement jusqu'au foie.

IV - ETUDE DES DIVERS LAPS DE TEMPS SEPARANT

L'AFFECTION PRIMITIVE ET L'AFFECTION SECONDAIRE.

Comme nous l'avons déjà vu plus haut, pour HANOT et GILBERT il n'existe pas de tumeurs mélaniques primitives du foie. Elles sont donc toutes secondaires : soit à une tumeur mélanique de la peau,

soit à une tumeur mélanique de la choroi'de.

Et nous aurons essentiellement en vue dans cette étude les métastases hépatiques des tumeurs choroïdiennes. La localisation hépatique est la plus fréquente des métastases viscérales : estomac, poumons, moelle et tissus lymphoïde, tissus sous-cutanés peuvent également être touchés, mais ceci de façon beaucoup plus inconstante.

A - Quelques statistiques

Combien de temps serat-il nécessaire pour qu'une métastase mélanique apparaisse ? Dans le cas des tumeurs mélaniques cutanées, le laps de temps serait très réduit : elles métastaseraint quelques mois après le phénomène initial.

En ce qui concerne les métastases choroïdiennes, d'une façon générale, il a été établi que la manifestation secondaire survenait 2 à 6 ans après l'énucleation de la tumeur primitive. Pour REESE, en moyenne, "celles-ci surviennent 37 mois après l'intervention, mais elles peuvent encore surprendre médecin et malade 20 à 25 ans plus tard". Il faut évidemment tenir compte de la résistance du malade et de la précocité de l'opération, mais nous reviendrons plus loin sur les facteurs de pronostic.

De nombreuses statistiques ont été faites. Une des plus importantes a été réalisée vers 1942 par CALLENDER, WILDER et ASH. Elle portait sur 1.600 cas de mélanomes de l'uvée recueillis sur "the American Registry of ophtalmic pathology" du Musée médical de l'armée. Parmi ces 1.600 cas, il en existait 500 de mélanomes malins de la choroïde qui ont été suivis pendant plus de 5 ans.

De cette étude il ressort les faits suivants :

239 sont morts de métastases, hépatiques essentiellement. La période la plus courte étant de deux jours pour l'un, la période la plus longue étant de 17 ans pour l'autre. En moyenne elle a été établie à 37 mois.

261 ont été considérés comme vivants. Parmi ceux-ci- 22 moururent entre 5 et 16 ans de causes sans relation avec le cancer initial, 13 sont morts entre 5 et 24 ans de causes inconnues.

Ainsi, la mortalité observée sur 500 cas de tumeurs mélaniques de la choroïde paraît-être, d'après cette étude, de 48 % après 5 ans d'évolution et de 66 % après un recul évolutif de 10 ans.

SCRUGGS en 1960, reprenant les statistiques de GALLENDER, et les complétant par d'autres cas personnels, en arrive sensiblement aux mêmes conclusions : la durée moyenne de vie secondaire à l'énucléation de l'oeil pour un mélanome malin de la choroïde est de trois ans.

Mais comme nous l'avons dit, des périodes de rémission soit beaucoup plus brèves, soit beaucoup plus longues peuvent se voir.

B - A ce propos nous rappellerons quelques cas particulièrement frappants

Le premier par la rapidité de son évolution, les trois autres au contraire par l'intervalle très long séparant l'atteinte oculaire et les manifestations hépatiques.

1 - La première observation est rapportée par JAMES H. et SCRUGGS M.D. :

Monsieur J.R.B.... est âgé de 72 ans. En mars 1956, il se plaint d'une perte de la vision de l'oeil gauche : depuis cinq mois d'jà il avait des

éblouissements de ce côté, ayant été consulté en médecine générale on lui découvre alors un gros foie qui amène à pratiquer une ponction biopsie. Celle-ci révèle un envahissement mélanique hépatique formé essentiellement de cellules épithélioïdes, l'énucléation devant un tel résultat n'est pas pratiquée et le malade meurt en avril.

2 - Le deuxième cas est rapporté par CALLENDER. Monsieur X... est opéré d'un mélanome choroïdien avec énucléation de l'oeil. Seize ans plus tard un mélanome cutané apparaît et est alors opéré. Puis en un an, une généralisation se fait progressivement : de multiples mélanomes de la peau, une volumineuse métastase hépatique ainsi que d'autres organes sont touchés et le malade meurt 17 ans après l'énucléation de l'oeil malade, dans un tableau dramatique. Ce cas nous rappelle celui de Mr T... rapporté dans cet ouvrage, mais une question se pose toujours ici pour ces malades vivant de nombreuses années après l'intervention primaire et mourant d'une tumeur maligne située ailleurs dans l'organisme : y a-t-il un rapport de cause à effet ? C'est en général l'examen biologique montrant l'envahissement mélanique qui permet de trancher le débat.

3 - Le troisième cas est décrit par MAYER et BEITMAN. Il paraît particulièrement intéressant par ses modalités évolutives. Il s'agit d'une femme subissant une énucléation de l'oeil gauche en juillet 1928 et décédée 26 ans plus tard de métastase généralisée. Elle est bien portante jusqu'en 1955, uniquement suivie pour un diabète bien supporté et constaté depuis 1933. Au mois de janvier 1955, l'apparition d'asthénie intense et de prise de poids malgré l'anorexie entraîne à une première hospitalisation. Tous les examens pratiqués alors sont négatifs. Une nouvelle hospitalisation a lieu trois mois plus tard à la suite de violentes douleurs abdominales à prédominance droite accompagnées d'anorexie, de gaz, d'éructation. On découvre alors un foie volumineux s'étendant jusqu'à l'ombilic. La palpation de la rate et des reins est normale. Les aires ganglionnaires sont libres. Une mélanurie très importante oriente aussitôt le diagnostic que l'autopsie allait confirmer.

Macroscopiquement : à côté de l'émaciation générale, on notait :

- l'énucléation ancienne de l'oeil gauche.

- quelques rares papules pigmentées au niveau de la poitrine et de l'abdomen .

- les membranes pleurales, pariétales et viscérales étaient de couleur et de consistance normale, mais il y avait en plusieurs endroits des taches noires de taille variable, ne dépassant pas 25 mm.

- les ganglions étaient peu touchés, par endroit l'architecture habituelle était remplacée par un tissu tumoral mou, noir dans lequel il y avait des aires irrégulières jaunes interposées entre des masses pigmentées.

- les poumons étaient oedematisés.

- le coeur montrait tous les signes de maladie athéromateuse.

- au niveau de l'abdomen enfin, il existait de nombreux amas de tissu tumoral pigmenté sous péritonéal et mésentérique. Le foie pesait 2kg 200 la capsule était atteinte par des tumeurs métastatiques noires, avec alternance de nombreuses zones très pigmentées à côté de rares zones non pigmentées. Rate et capsule surrénale étaient également touchées (200 gr. et 10 gr. respectivement).

- l'examen des vertèbres thoraciques et lombaires révélait un dépôt pigmentaire tumoral semblable. Les autres structures (crânienne en particulier) étaient respectées.

Histologiquement; toutes les sections des tissus (à l'exception des papules de la peau) étaient composées de cellules mélaniques pigmentées métastatiques ayant perdu toute cohésion et contenant de petits agrégats. Le noyau était de taille, siège, et forme très variable, les formes multinuclées fréquentes, les figures mitotiques nombreuses, les nucléoles très acidophiles.

Au total des métastases disséminées, pigmentées, mélaniques, de type épithélioïde apparues 26 ans après l'épisode initial.

4 - Citons enfin ce dernier cas décrit par NEWTON : un homme de 28 ans est opéré d'un mélanome de la choroïde et meurt 32 ans plus tard d'un mélanocarcinome du foie : le premier examen a lieu en avril 1929, déjà

depuis plusieurs années il se plaignait de troubles de la vue. Bien que le diagnostic soit posé à cette date, l'intervention n'a lieu qu'en avril 1930, celle-ci ayant été refusée dans un premier temps. L'étude biologique montre l'existence d'une tumeur d'1cm1/2 de diamètre située entre rétine et choroïde, à la partie postérieure de l'oeil, près du nerf optique. La pigmentation n'est pas évidente, le reste de la structure oculaire est normale. L'examen microscopique met en évidence une forme à "spindle Shaped cellule". Le malade ultérieurement est suivi régulièrement, il va parfaitement bien jusqu'en 1956, date à laquelle un syndrome abdominal amène à pratiquer une biopsie du foie. Le diagnostic de métastase mélanique est porté, et ce n'est qu'en 1961 qu'il meurt dans un tableau de généralisation complète.

Au total nous venons de voir 4 cas de mélanocancers de l'oeil montrant dans un tableau de cachexie plus ou moins intense suivant la durée de l'évolution de la maladie :

le 1er meurt en deux mois

le 2e meurt en 17 ans

le 3e meurt en 26 ans

le 4e meurt en 36 ans

Tous à la suite de métastases qui, si elles peuvent intéresser à peu près tous les organes, semblent toujours atteindre en premier lieu avec prédilection le foie, sur lequel porteront évidemment les examens les plus attentifs chaque fois que l'on soupçonnera une généralisation possible.

V - ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INTERVENIR

SUR LE MODE EVOLUTIF DES MELANOCANCERS.

Ainsi l'observation que nous rapportons où 17 ans séparent l'énucléation de l'oeil pour lésion maligne du décès par tumeur métastatique du foie prend place parmi les cas d'évolution extrêmement prolongée dont la littérature montre plusieurs exemples et qui posent, tant sur le plan clinique que sur le plan théorique, de nombreux problèmes.

La question qui se pose immédiatement est de savoir si l'on peut dégager de l'étude clinique ou pathologique de ces tumeurs d'évolution si spéciale, certains caractères particuliers.

A - Le rôle du sexe, de l'âge, des caractères ethniques ne parait guère intervenir dans ce domaine.

- Selon DUKE-ELDER, sur 10.000 yeux examinés, il y en aurait environ 6 de touchés. La bilatéralité serait exceptionnelle, se faisant en général en deux temps (REESE nous en donne un exemple, l'intervalle entre les deux atteintes étant de 8 ans).

- L'homme serait plus fréquemment atteint que la femme et les décès parmi les sujets de sexe masculin un peu plus élevés que parmi les sujets de sexe féminin. D'après les statistiques de CALLENDER, sur les 1.500 cas étudiés, apparaissent les propositions suivantes :

Sexe masculin	799
Sexe féminin	751
non précisé	50
Total	1600

En ce qui concerne les décès :

Sexe	vivant	mort	total	% de morts
masculin	121	131	252	52 %
féminin	139	106	245	43 %
non précisé	1	2	3	66 %
Total	261	239	500	48 %

En réalité cette répartition suivant le sexe est très discutée, et pour JAMES H. et SCRUGG M.D. la prépondérance selon le sexe serait très variable suivant les séries étudiées.

- Par contre tous s'accordent à attribuer un rôle prépondérant à l'âge. En reprenant l'étude de CALLENDER portant cette fois sur 1.418 cas (dans 182 cas l'âge n'était pas connu) de mélanocancer, on voit que la fréquence maxima est obtenue aux alentours de 50 - 60 ans.

Age	Nombre de cas	% de distribution des cas	% de distribution de population
0 - 9	2	0,14	20,8
10 - 19	13	0,92	17,9
20 - 29	71	5,01	17,2
30 - 39	189	13,33	15,4
40 - 49	296	20,87	11,8
50 - 59	375	26,44	8,4
60 - 69	328	23,13	5,1
70 - 79	130	9,17	2,3
80 - 89	13	0,92	0,6
90 - 99	1	0,07	0,5
Total	1418	100,00	100,00

Chez les sujets de moins de 30 ans ou de plus de 80 ans, les cas sont beaucoup plus rares.

Le pourcentage des décès donne des résultats plus variables :

Age	vivant plus de 5 ans	mort avant 5 ans	total	% de morts
10 - 19	3	1	4	25
20 - 29	9	10	19	53
30 - 39	41	19	60	32
40 - 49	61	39	100	39
50 - 59	57	68	125	54
60 - 69	57	45	102	44
70 - 79	12	18	30	60
80 - 89	1	2	3	67
inconnus	20	37	57	65
Total	261	239	500	48

- Le terrain joue également un rôle dans le pronostic des mélanocancers. REESE en se basant sur les travaux de PACK dit que les tumeurs de la chorofde deviennent plus fréquentes et plus malignes au moment de la puberté. Elles seraient particulièrement dangereuses au cours d'une grossesse. Un facteur hormonal serait donc en jeu. De toutes façon, l'évolutivité d'une telle tumeur, comme dans toute maladie, sera fonction de l'état général de l'individu et l'aboutissement final d'autant plus proche que l'état général du malade sera plus touché.

- A côté de ces notions de sexe, âge, terrain, il faut également signaler le rôle joué par la race. La rareté des cas chez les noirs est tout particulièrement flagrante : sur les 1.600 cas rapportés par "l'Armed Force Institute of Pathology" en 1942 il n'y avait que 8 noirs d'atteints.

- Quant au problème de l'hérédité, il n'aurait encore jamais été démontré. DUKE-ELDER cite cependant le cas d'une famille où sept membres portant sur quatre générations ont eu un mélanocancer de l'oeil,

B - Le rôle des caractères histologiques de la tumeur mélanique primitive semble en revanche véritablement capital.

La classification de CALLENDER en 1931 basée sur la cellule en cause distinguait quatre formes : fusiformes A et B, forme fasciculée, épithélioïde et mixte. Reprise et clarifiée par NORDMAN et BRINI, puis adoptée par REDSLOB, elle se réduit à 3 groupes :

a - les tumeurs à cellules fusiformes, elles-mêmes subdivisées en deux groupes : les tumeurs à cellules fusiformes ne contenant pas de nucléoles, tumeur formée de faisceaux longitudinaux pauvre en pigment et ayant un caractère syncytial, elles sont plutôt bénignes mais rares. A côté de cette forme, il existe des cancers constitués de cellules fusiformes plus grandes avec un nucléole, le pigment y est plus abondant, les cellules sont bien délimitées, la vascularisation est plus marquée.

b - les tumeurs à cellules rondes de tailles diverses (forme épithélioïde) : les cellules sont séparées les unes des autres, ne forment donc pas de syncytium, le noyau contient un fin réseau de chromatine et un nucléole parfois énorme, la répartition du pigment est inégale, les tumeurs sont bien vascularisées, mais la nécrose cependant possible.

c - Les formes mixtes enfin. Tumeurs composées de mélange de cellules rondes et de cellules fusiformes avec ou sans formation syncytiale, avec ou sans nucléole, elles sont assez fréquentes.

L'examen histologique permet-il alors de préjuger du degré de malignité des mélanocancers de l'oeil : tous les auteurs, y compris REESE, sont d'accord pour dire que le type cellulaire de la tumeur est, au point de vue pronostic, très important. Les tumeurs à cellules fusiformes ont le meilleur pronostic, ce sont des tumeurs schwanniennes de mortalité faible. Au contraire les tumeurs à cellules épithélioïdes et les tumeurs mixtes, surtout quand elles contiennent des îlots nécrotiques, entraînent beaucoup plus fréquemment des métastases.

Un tableau basé sur 500 cas recueillis par CALLENDER et ASH donne les résultats suivants :

Types biologiques	vivants + de 5 ans	morts avant 5 ans	total	% de morts
formes fusiformes	121	31	152	20 %
formes mixtes	136	198	334	58 %
formes rondes	4	10	14	71 %

Les formes fusiformes semblent bien être les moins graves.

Les formes à cellules rondes donnent le plus grand pourcentage de décès.

Les formes mixtes sont responsables d'un taux de mortalité inférieur à celui des tumeurs à cellules rondes. Mais ceci ne doit pas faire oublier leur caractère de haute gravité et ce d'autant plus qu'elles sont en pratique de beaucoup les plus fréquentes.

Des discussions ont également été soulevées au sujet de l'importance à attribuer à la pigmentation et à l'abondance des fibres argyrophiles contenues dans les tumeurs.

Les tableaux suivants, toujours empruntés aux mêmes auteurs : CALLENDER, WILDER et ASH permettent de conclure.

Rapport existant entre les deux au bout de 5 ans et l'importance des fibres argyrophiles :

% des fibres argyrophiles	vivants plus de 5 ans	morts avant 5 ans	total	% de morts
très chargé	17	2	19	10 %
ponctué	58	32	90	36 %
moyen	80	63	143	44 %
léger	101	122	223	55 %
absent	5	20	25	80 %
Total	261	239	500	48 %

Rapport existant entre les décès au bout de cinq ans et la pigmentation tumorale :

pigmentation	vivants plus de 5 ans	morts avant 5 ans	total	% de morts
léger	93	48	141	34 %
moyen	114	121	235	51 %
ponctué	50	61	111	55 %
très chargé	4	9	13	69 %
Total	261	239	500	48 %

Comme ces études paraissent le démontrer : plus il y a de fibres argyrophiles, moins mauvais semble être le pronostic, et inversement plus le contenu pigmenté est riche plus l'évolution paraît précipitée.

FRANÇOIS et RABAEY en 1955 ont étudié la basophilie des cellules tumorales. Pour eux, ce caractère donnerait une indication directe concernant la malignité de la tumeur.

Au total, la structure cellulaire, le pourcentage de fibres argyrophiles, le degré de pigmentation et de basophilie, représentent les éléments d'appréciation du potentiel évolutif de ces tumeurs ; leur étude peut permettre d'envisager, dans une certaine mesure, le risque relatif d'une dissémination précoce ou au contraire d'une évolution plus prolongée.

Il convient encore de signaler deux points essentiels dans l'appréciation du potentiel de malignité de ces mélanocancers : la localisation de la tumeur primitive et le temps écoulé entre les premières manifestations cliniques et l'intervention oculaire :

C - La localisation de la tumeur à l'intérieur de l'oeil.

Existe-t-il une barrière entre la tumeur et les tissus avoisinants ?

Pour MEYER et BEITMAN, le pronostic serait meilleur si l'intervention avait lieu avant l'invasion des corps ciliaire ou toute extension extra-oculaire.

En cas contraire, la mort surviendrait indubitablement en six mois à deux ans après l'énucléation.

D - Le temps écoulé entre la première attaque et l'énucléation.

Ce second facteur dépendant intimement du premier, la localisation tumorale en effet ne faisant que s'étendre dans le temps . Ceci rendant l'intervention toujours plus difficile, voir incomplète , et par là même le pronostic de moins en moins bon.

o0o

CONCLUSION

- 1 - Les tumeurs mélaniques du foie sont le plus souvent secondaires à un mélanocancer des formations de l'oeil et en particulier de la choroïde.
- 2 - Le diagnostic clinique est possible lorsque coexistent une hépatomégalie maligne très volumineuse, des antécédents oculaires ayant justifiés une énucléation de l'oeil, et la présence de mélanine dans les urines.
- 3 - L'intervalle séparant la découverte de la tumeur oculaire et l'issue fatale par tumeur secondaire du foie est en moyenne de trois ans.
- 4 - Certaines tumeurs, par leur évolution beaucoup plus prolongée, posent d'intéressants problèmes cliniques et pathogéniques.
- 5 - Parmi les facteurs capables d'influencer le mode évolutif de la tumeur, le plus important paraît être le type histologique du mélanocancer.

Vu, le Président de Thèse :

M. DEPARIS

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALGAN B. - DUCRET J. et POIROT M.

Réflexions sur deux cas de métastases de choroïdo-blastomes.
Ann. Ocul. Sept. 1961, 20, n° 9, p. 831-832.

BLOCH B.

La formation du pigment.
Amer. J. Med. Sc. 1929, 117, p. 609 à 618.

BRIERE

Etude clinique et anatomique sur le sarcome de la choroïde.
Thèse de Méd. - Paris 1873.

BRIHAYE - Van GEERTRUYDEN N.

Contribution à l'étude expérimentale de l'origine du mélanoblaste
choroïdien chez les mammifères.
Arch. de Biologie A.S.B.L. 1962 - T. 74, n° 1.

BRINI A.

L'origine du mélanoblaste choroïdien.
Bull. soc. Franç. ophtal. 1950 - 63 - p. 260-264.

CAIN André

Le cancer métastatique du foie à début douloureux.
Bull. et Me. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 23 oct. 1935 - T. 51
p. 1363-1366.

CALLENDER G. R. - WILD H. C. - ASH J. E.

Etude de 500 mélanomes malins de la choroïde et des corps ci-
liaires suivis pendant cinq ans et plus.
The American Journal of ophtalmology 1942 - 25 - p. 962 - 967.

CALBERG O.

Melanose oculaire associée à un mélanosarcome.
Rev. Opht. 1940 - T. 18, p. 301-303.

CHRETIEN Philippe

La Triade de Villaret à propos d'une observation.
Thèse de Méd. Lille 1964.

DAVENPORT R. C.

Observation de sarcome de la choroïde dans la même famille.
Brit. J. Opht. 1927 - t. 11, p. 443-445.

ENCYCLOPEDIE MEDICALE :

T. sur le foie 7038 A 10, p. 10.

FITTERMAN H. N. et Mc LEAN J. A.

Melanosarcomes - série portant sur 55 ans.
Amer. J. Opht. 1963 - Vol. 56, p. 90-97.

FRANCOIS J. - RABAEY M. et LAGASSE A.

Formation du pigment dans les melanoblastes (étude au microscopie électronique) - Arch. of Opht. 1960, T. 64, p. 377-381

FRANCOIS P. - VOILLEZ M. - ASSENAN R.

Tumeurs choroïdiennes malignes sur des yeux atteints de mélanose congénitale.
Soc. Franc. of. Opht. 1958 - p. 401-406.

FRONIMOPOULOS J.

Melanosarcome de la choroïde.
Ann. Ocul. Janv. 1967 - 116 - n° 1;65.

HANOT et GILBERT

Etudes sur les maladies du foie.
1 vol. 334 p. Asselin et Houreau éditeur 1888 - p. 259-291.

HULKE J. W.

Une série de cas de mélanocarcinomes de l'oeil.
Opht. Hosp. Rep. 1860 - 3 - 279.

KRYCZENSKA Z.

Métabolisme de l'acide ascorbique au cours d'un mélanosarcome du foie d'origine choroïdienne.
Thèse Paris 1939 n° 545, 42 pages.

LAFFITTE

Diagnostic des cancers secondaires du foie.
Revue du Praticien 1958 - 8, n° 6, p. 607-619.

LOEWENSTEIN A.

Quelques aspects des Mélanosarcomes.
British J. of opht. sept. 1949 - 33-9, p. 525-543.

MAYER W. D. et BEITMAN M. R.

Mélanosarcome de la choroïde avec langue suivie.
Arch. of opht. juin 1958 - 59, n° 6 - 895-898.

NEWTON F. M.

Mélanome malin de la choroïde. Rapport d'un cas avec évolution
clinique de 36 ans suivie 32 ans .
Arch. of opht. fév. 1965 - 73, n° 2 p. 198-199.

NORDMANN J.

L'origine des cancers de l'uvée.
Bull. soc. opht Paris 1947 p. 262-265.

NORDMANN J. - BRINI A.

Les sarcomes de la choroïde, leur aspect, leur nature, leur
origine.
Docum. opht. 1951 - p. 205-277.

POLYCHRONACOS D. - TAVLARAKIS N. et POLYZONIS M.

Metastase d'un mélanome de la choroïde au foie (Rapport d'une
observation Gelemus (Grèce) - Mars 1962 4, n° 3, 194-197
(Résumé français).

REDSLOB E.

Annales d'oculistique - Mars 1955 - 188, p; 201-218.

REDSLOB E.

Etude sur le pigment de l'épithélium conjonctival et cornéen
Ann. ocul. 1922 - 159, p. 523-537
Etude sur l'origine du pigment de la choroïde -
Ann. ocul 1925 - 162 p. 368-381.

REESE

Tumors of eyes -
P. Hoerber Edt. 1951.

ROUSSELIE F.

Mélanose oculaire.
Thèse Paris 1963 n° 1094.

SCRUGGS M. D.

American Journal of Ophtalmology 1960 - 49 p. 594-605.

VIRCHOW

Pathologie des tumeurs.

Edit. française. Trad. Aronssohn.

(Pigmentkrebse Melanosarcome, Melanocarcinome).

o0o



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535.18-93
535.18-62